

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. November 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/094881 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 7/48**,
A61P 17/00, 17/02, 17/06, 17/10, A61K 9/06, 33/04,
33/30, 31/095

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP03/04658**

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Mai 2003 (03.05.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
102 20 868.9 10. Mai 2002 (10.05.2002) **DE**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder und
(72) Erfinder: **KLEWINGHAUS, Maria** [DE/DE]; Im
Bruchfeld 33, 40764 Langenfeld (DE). **KLEWING-**
HAUS, Uwe [DE/DE]; Im Bruchfeld 33, 40764 Langen-
feld (DE).

(74) Anwalt: **GILLE HRABAL STRUCK NEIDLEIN**
PROP ROOS; Brucknerstr. 20, 40593 Düsseldorf (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMPOSITION AND THE USE THEREOF AS A PHARMACEUTICAL OR COSMETIC FORMULATION FOR
EXTERNAL USE

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS PHARMAZEUTISCHE ODER KOSMETI-
SCHE FORMULIERUNG ZUR ÄUSSERLICHEN ANWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to a composition which contains a fat substance, zinc oxide, elementary sulphur or sulphur compounds, water, optionally, emulsifiers and other pharmaceutical or cosmetic active ingredients. The invention also relates to a method for the production thereof and the use of said composition as a pharmaceutical or cosmetic formulation for external use.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, die eine Fettsubstanz, Zinkoxid, elementaren Schwefel bzw. Schwefelverbindungen, Wasser, gegebenenfalls Emulgatoren sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch oder kosmetisch wirksame Bestandteile enthält, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die Verwendung der Zusammensetzung als pharmazeutische oder kosmetische Formulierung zur äußerlichen Anwendung.



WO 03/094881 A1

ZUSAMMENSETZUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS PHARMAZEUTISCHE ODER KOSMETISCHE FORMULIERUNG ZUR ÄUßERLICHEN ANWENDUNG.

BESCHREIBUNG

5

Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die Verwendung der Zusammensetzung als pharmazeutische oder kosmetische Formulierung zur äußerlichen Anwendung.

10 Im Stand der Technik sind eine Vielzahl schwefelhaltiger topischer Formulierungen bekannt (s. z.B. Cetzsch-Lindenwald "Salben und Salbengrundlagen", S.161 ff, Springer Verlag 1939).

Die DE-A-3704214 offenbart eine Aknesalbe, die 89,2 bis 97,2 Gew.-% pasta zinci oleosa (22 bis 28 %-ig) enthält. Diese Salbe enthält
15 demzufolge jedoch mindestens 64,2 Gew.-% eines Öls. Tatsächlich liegt der Öl-Gehalt sogar noch wesentlich höher, da die maximale Menge der übrigen Komponenten 3,8 Gew.-% beträgt, so dass die Aknesalbe mindestens 96,2 Gew.-% der pasta zinci oleosa enthalten muß, entsprechend einem Öl-Gehalt von 69,3 Gew.-%. Die Salbe enthält kein
20 Wasser. Eine solche öl-basierende Salbe führt jedoch zu einem starken Austrocknungseffekt der Haut. Dadurch wird die Haut anfälliger für Hautprobleme bzw. Hauterkrankungen, so dass die Aknesalbe keine nachhaltige Verbesserung des Hautzustandes bewirkt, und unter Umständen sogar des Zusatzes eines Antibiotikums bedarf. Weiterhin führt
25 der Auftrag dieser öl-basierenden Salbe aufgrund des Zinkoxid-Gehaltes sowie des schlechten Einziehens in die Haut zu einer auffälligen Weißfärbung der Haut, weshalb die Aufgabe der DE-A-3704214 insbesondere auch darin bestand, eine mit Kosmetikfarbstoffen abmischbare Formulierung herzustellen.

30 Weiterhin betrifft die EP-B1-0135058 ein Verfahren zur Herstellung einer Trägermasse für kosmetische und/oder pharmazeutische Cremes, mit Extrakten aus spurenelementreichen Kräutern. Die darin beschriebene Trägermasse weist einen relativ hohen Gehalt an kolloidalem Schwefel von 5 bis 15 Gew.-% auf, der wesentlich für die Wirkung der Trägermasse ist,
35 die Aufnahme der Wirkstoffe durch die Haut zu ermöglichen. Der Trägermasse wird ein Sud oder Extrakt aus bestimmten, nicht näher

bezeichneten spurenelementreichen Kräutern zugemischt, um eine Creme zu erhalten, die zur Behandlung von Stoffwechselstörungen der Haut, wie z. B. Schuppenflechte, Schweißfuß, Akne und Porenverstopfung verwendet werden kann.

5 Weiterhin ist aus Cetzsch-Lindenwald "Salben und Salbengrundlagen", S.163, Springer Verlag 1939, eine schwefelhaltige Salbe, die sogenannte "Cathaminsalbe" bekannt, die 5 % kolloidalen Schwefel und 10 % Zinkoxid in neutraler Salbengrundlage enthält. Die Salbe wurde für die Behandlung von Ekzemen eingesetzt. Sie wird heute
10 nicht mehr hergestellt, wobei der Grund hierfür nicht mitgeteilt wurde.

Die Erfinder der vorliegenden Patentanmeldung stellten nun fest, dass die Anwendung der vorstehend beschriebenen Formulierungen aus dem Stand der Technik unter Umständen zu Problemen, wie dem Auftreten von starken Hautirritationen führen kann, was dazu führt, dass die Therapie
15 abgebrochen werden muß. Sie nahmen daher Untersuchungen vor, mit dem Ziel diese Probleme der Formulierungen aus dem Stand der Technik zu lösen. Dabei zeigte sich überraschend, dass wenn man Schwefel in einem bestimmten, geringen Mengenanteil verwendet, die erfindungsgemäße Zusammensetzung entweder eine sofortige Linderung
20 des Hautleidens bewirkt oder insbesondere bei der Behandlung akuter Zustände nach einem vorübergehend auftretenden entzündlichen Prozeß von kurzer Dauer, bei dem sich die Haut von entzündlichen Stoffen und Schlackenstoffen befreit, eine Beschwerdefreiheit der betroffenen Hautpartien bewirkt.

25 Es war weiterhin völlig überraschend, dass mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ausgezeichnete Wirkungen bei der Behandlung von Akne, Psoriasis, Sonnenbrand, allergisch bedingten Hautreizungen, atopischer Dermatitis, atopischem Ekzem oder endogenem Ekzem erzielt werden, gleichzeitig jedoch unerwünschte
30 Wirkungen ausbleiben. Probleme wie das Austrocknen der Haut treten mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in deutlich geringerem Ausmaß auf. Auch lässt sich die erfindungsgemäße Zusammensetzung problemlos auf die Haut auftragen, wobei die Creme gut in die Haut einzieht, so dass sie sich ohne weiteres auch für den großflächigeren
35 Einsatz eignet.

Die vorliegende Erfindung stellt somit eine neue Zusammensetzung, ein Verfahren zu Ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als kosmetische oder pharmazeutische Formulierungen zur äußerlichen Anwendung bereit.

Die Erfindung betrifft somit eine Zusammensetzung, die enthält:

- 5 - 3 bis 50 Gew.-% mindestens einer Fettsubstanz,
- 5 bis 50 Gew.-% Zinkoxid,
- Schwefel, in der Form von elementarem Schwefel und/oder Schwefelverbindungen, in einer Menge von weniger als 4,5 Gew.-%, bezogen auf den enthaltenen Schwefel,
- 10 - Wasser,
- gegebenenfalls mindestens einen Emulgator, wobei sich die Mengenangaben auf die Gesamtmenge der Zusammensetzung beziehen.

Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung 3 bis 40 Gew.-% mindestens einer Fettsubstanz und 10 bis 40 Gew.-% Zinkoxid.

Die Fettsubstanzen können aus üblichen Fetten, Ölen und Wachsen und Mischungen davon ausgewählt werden, wie gehärtetes Erdnussöl, halbsynthetische Fette, Fettsäuren, Fettsäureestern, Fettalkoholen, Vaseline, Paraffin, Lanolin, hydriertem Lanolin, acetyliertem Lanolin, 20 Bienenwachs, Waltrat, Wollwachsöl usw. Die Öle können insbesondere unter den tierischen, pflanzlichen, mineralischen oder synthetischen Ölen und insbesondere hydriertem Palmöl, hydriertem Ricinusöl, Vaselineöl, Paraffinöl, Purcellinöl, gegebenenfalls flüchtigen Siliconölen und Isoparaffinen ausgewählt werden.

25 Bevorzugte Fettsubstanzen sind pflanzliche Öle, wie zum Beispiel Sonnenblumenöl mit seinem hohen Gehalt an essentiellen Fettsäuren.

 In einer besonderen Ausführungsform wird die Fettsubstanz aus Fettsubstanzen ausgewählt, die mindestens eine mehrfach (d.h. mindestens zweifach) ungesättigte Fettsäure in freier oder chemisch 30 gebundener Form enthalten.

 Bevorzugte derartige mehrfach ungesättigte Fettsubstanzen sind pflanzlicher Herkunft, insbesondere pflanzliche Öle, die im wesentlichen aus gemischten Glycerinestern höherer Fettsäuren mit gerader Anzahl von Kohlenstoffatomen bestehen, wie Aprikosenkernöl, Avocadoöl, 35 Baumwollöl, Borretschöl, Distelöl, Erdnussöl, gehärtetes Erdnussöl, Getreidekeimöl, Hanföl, Haselnussöl, Kürbiskernöl, Kokosöl, Leinsamenöl,

Lorbeeröl, Mohnöl, Macadamiaöl, Maisöl, Mandelöl, Nachtkerzenöl, Olivenöl, hydriertes Palmöl, Palmöl, Pistazienkernöl, Rapsöl, Rizinusöl, Sanddornöl, Sesamöl, Sojaöl, Sonnenblumenkernöl, Traubenkernöl, Wallnussöl, Weizenkeimöl, Wildrosenöl, Kokosfett, Palmfett, Palmkernfett
5 oder Rüböl.

Die genannten mehrfach ungesättigten Fettsubstanzen können ferner Fettsäuren selbst und deren Derivate, insbesondere Ester (Glycerinester etc.) einschließen. Die verwendete mehrfach ungesättigte Fettsubstanz enthält mindestens eine mehrfach ungesättigte Fettsäure in
10 freier oder in chemisch gebundener Form. Bevorzugt ist die mehrfach ungesättigte Fettsäure in chemisch gebundener Form, bevorzugter als Triglycerid von Fettsäure(n), ganz besonders bevorzugt in der Form pflanzlicher Fette und/oder Öle enthalten.

Bei den bevorzugt verwendeten Fetten und/oder Ölen, die die
15 mehrfach ungesättigten Fettsäure(n) enthalten, handelt es sich um solche, die einen sogenannten P/S-Quotienten von mindestens etwa 0,5 aufweisen. Werden Mischungen von ungesättigten Fetten und/oder Ölen verwendet, weist mindestens eines der verwendeten Fett und/oder Öl einen P/S-Quotienten von mindestens etwa 1, bevorzugter mindestens
20 etwa 2 auf. Noch bevorzugter weist mindestens eines der verwendeten Fette und/oder Öle einen P/S-Quotienten von mindestens etwa 3, gelegentlich mindestens etwa 5 auf.

Bei dem sogenannten P/S-Quotienten handelt es sich um das Gewichtsverhältnis des Gehalts der mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu
25 dem Gehalt der gesättigten Fettsäuren, die in einem Fett und/oder Öl enthalten sind. Der P/S-Quotient für ein gegebenes Fett und/oder Öl wird bestimmt durch die Bestimmung des prozentualen Gehalts der mehrfach ungesättigten Fettsäuren, bezogen auf die Gesamtmenge der Fettsäuren und die Bestimmung des prozentualen Gehalts der gesättigten Fettsäuren,
30 bezogen auf die Gesamtmenge der Fettsäuren, und Bildung des Quotienten:

„Prozentualer Gehalt der mehrfach ungesättigten Fettsäuren, bezogen auf die Gesamtmenge der Fettsäuren / Prozentualer
35 Gehalt der mehrfach ungesättigten Fettsäuren, bezogen auf die Gesamtmenge der Fettsäuren“.

- Die Bestimmung des Fettsäuregehalts von Fetten und/oder Ölen und die anschließende Berechnung des resultierenden P/S-Quotienten erfolgt dabei wie in P. Schweiger, S. Kerschmann in „Untersuchungen über die Fettsäure- und Tocopherolgehalte von Pflanzenölen“, Abschlußbericht über das Arbeitsprojekt ‚Pflanzenöle‘ der Landesanstalt für Pflanzenbau, Forchheim, Kapitel 3.2 beschrieben (s.a. „Rohfettgehalt und Fettsäurezusammensetzung verschiedener Pflanzenöle“, Abschlußbericht über das Arbeitsprojekt ‚Pflanzenöle‘ der Landesanstalt für Pflanzenbau, Forchheim). D.h., die Bestimmung der Fettsäuremuster erfolgt mittels Gaschromatographie, wobei die Fettsäuretriglyceride aufgrund ihrer Schwerflüchtigkeit zu Methylestern mit Trimethylsulfoniumhydroxid (TSH) umgeestert werden. Dabei werden 50 mg Öl in einen 5 ml Schliffkolben eingewogen und mit 5 ml n-Heptan versetzt. Dazu werden 0,5 ml TSH-Lösung gegeben und gut durchgeschüttelt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Überschüssiges Methanol setzt sich dabei am Boden des Kölbchens ab. Von der klaren n-Heptanphase wird 1 ml in den Gaschromatograph eingespritzt. Die Herstellung des Methylierungsreagenz und der Standardlösung erfolgt wie folgt: Eine 200 mm x 20 mm Glaspürette wird mit einem Glaswollpfropfen versehen und mit 35 ml Ionenaustauscher Amberlite IRA-420, der mit Wasser aufgeschlämmt ist, gefüllt. Danach wird der Ionenaustauscher mit 150 ml 4% NaOH-Lösung sowie 150 ml Wasser gewaschen, bis der Ablauf neutral reagiert. Zuletzt erfolgt noch eine Spülung mit 150 ml Methanol. 4,1 g (0,02 mol) Trimethylsulfoniumiodid werden unter Erwärmen auf 50° C in 60 ml Methanol gelöst und in 5 bis 10 ml Portionen über den Ionenaustauscher gegeben. Zum Schluß wird mit 60 ml Methanol nachgewaschen. Die TSH-Lösung wird im Kühlschrank aufbewahrt.

GC-Parameter

- Die GC-Analysen der Fettsäuren werden unter folgenden Bedingungen durchgeführt:
- GC: Sichromat; Detektor: FID; Säule: DB-WAX 60 m x 0.25 mm
Temperaturprogramm: Ofentemperatur 150°C Zeit: 5 min;
Aufheizgeschwindigkeit: 10°C/min
- Ofentemperatur: 225°C; Zeit: 12 min; Aufheizgeschwindigkeit: 3°C/min
Ofentemperatur: 250°C; Zeit : 20 min (bei Amaranth und Quinoa 30 min)

Injektortemperatur: 250°C; Detektortemperatur: 300°C

Die GC/MS-Untersuchungen werden durchgeführt mit:

GC: HP 5890 Series II; MS: HP 5972 Mass Selectiv Detektor; Säule: DB 17 30 m x.25 mm

- 5 Zur Ermittlung der Retentionszeiten der Fettsäuremethylester werden 3 verschiedene Standardlösungen der Firma ROTH (Rotichrom FO2, Rotichrom FO3 und Rotichrom ME29) verwendet. Die Messungen werden in regelmäßigen Abständen wiederholt. Die ermittelten Retentionszeiten nehmen innerhalb von 6 Monaten erfahrungsgemäß ab. Die Retentionszeit
- 10 für γ -Linolensäure, Eicosadiensäure, Rizinolsäure, Laurinsäure, Caprylsäure und Caprinsäure sowie Squalen wird aus Literaturwerten bestimmt und mit GC/MS nachgeprüft.

- Die folgende Tabelle zeigt die häufigsten, natürlich vorkommenden Fettsäuren (nach P. Schweiger, S. Kerschmann in „Untersuchungen über
- 15 die Fettsäure- und Tocopherolgehalte von Pflanzenölen“, ibid.):

Fettsäuren	Chemische Kurzform	Trivialbezeichnung	Chemische Bezeichnung
gesättigt:	C4:0	Buttersäure	Butansäure
	C6:0	Capronsäure	Hexansäure
	C8:0	Caprylsäure	Oktansäure
	C10:0	Caprinsäure	Decansäure
	C12:0	Laurinsäure	Dodecansäure
	C14:0	Myristinsäure	Tetradecansäure
	C16:0	Palmitinsäure	Hexadecansäure
	C18:0	Stearinsäure	Octadecansäure
	C20:0	Arachinsäure	Eicosansäure
	C22:0	Behensäure	Docosansäure
	C24:0	Lignocerinsäure	Tetracosansäure
	C26:0	Cerotinsäure	Hexacosansäure
einfach ungesättigt	C14:1	Myristoleinsäure	9:10 Tetradecensäure
	C16:1	Palmitoleinsäure	9:10 Hexadecensäure
	C18:1	Ölsäure	9:10 Oktadecensäure
	C18:1	Vaccensäure	11:12 Oktadecensäure
	C18:1	Petrosellinsäure	6:7 Oktadecensäure
	C20:1	Gadoleinsäure	9:10 Eicosensäure
	C20:1		11:12 Eicosensäure
	C22:1	Erucasäure	12:14 Docosensäure
zweifach ungesättigt	C18:2	Linolsäure	9:10 12:13 Octadecadiensäure
	C20:2		8:9 11:12 Eicosadiensäure
dreifach ungesättigt	C18:3	α -Linolensäure	9,12,15 Octadecatriensäure
	C18:3	γ -Linolensäure	6,9,12 Octadecatriensäure
	C20:3		8,11,14 Eicosatriensäure
	C20:3		11,14,17 Eicosatriensäure
vierfach ungesättigt	C18:4	Stearidonsäure	6,9,12,15 Octadecatetraensäure
	C20:4	Arachidonsäure	5,8,11,14 Eicosatetraensäure
	C22:4		7,10,13,16 Docosatetraensäure
fünffach ungesättigt	C20:5	Timnodonsäure	5,8,11,14,17 Eicosapentaensäure (EPA)
	C22:5	Clupanodonsäure	4,8,12,15,19 Docosapentaensäure
sechsfach ungesättigt	C22:6	Cervonsäure	4,7,10,13,16,19 Docosahexaensäure (DHA)

- Bis auf Buttersäure, Capronsäure, EPA und DHA lassen sich alle gelisteten Fettsäuren in Pflanzenölen und -fetten finden. Fettsäuren mit
- 5 mehr als drei Doppelbindungen kommen jedoch nur in sehr geringen Mengen vor, wobei Stearidonsäure die in Hanföl in einer Konzentration von ca. 1 % vorkommt, eine Ausnahme bildet. In Pflanzenölen häufig

vorkommende, mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind insbesondere Linolsäure und Linolensäure.

Die P/S-Quotienten können natürlich abhängig von der Herkunft der pflanzlichen Fette und/oder Öle in gewissen Bereichen schwanken.

- 5 Zu den Ölen mit einem sehr hohem Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (über 65 %), die einen P/S-Quotienten von > 5,5 aufweisen, gehören beispielsweise Distelöl, Sonnenblumenöl (normal), Hanföl, Wildrosenöl, Tabaköl, Königskerzenöl, Mohnöl, Leinsamenöl, Nachtkerzenöl und Walnussöl. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält
10 bevorzugt mindestens eines dieser Öle.

Zu den Ölen mit einem hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (über 50 bis 65 %), die einen P/S-Quotienten von etwa 3,8 bis 5,5 aufweisen, gehören beispielsweise Traubenkernöl, Schwarzkümmelöl, Borretschöl, Kürbiskernöl, Sojaöl und Weizenkeimöl.

- 15 Zu den Ölen mit einem P/S-Quotienten von etwa 2.2 bis 3.8 gehören beispielsweise Rapsöl, Haselnussöl, Erdnußöl, Aprikosenkernöl, Mandelöl, Sonnenblumenöl (high-oleic) und Pistazienöl.

Öle mit einem P/S-Quotienten von < 1 sind beispielweise Olivenöl, Macadamiaöl, Avocadoöl und Sanddornöl.

- 20 Die vorstehend genannten mehrfach ungesättigten Fettsubstanzen können in Mischungen mit einfach ungesättigten und gesättigten Fettsubstanzen verwendet werden. Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung mindestens eine mehrfach ungesättigte Fettsubstanz.

- 25 Die Zusammensetzung enthält 3 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 3 bis 40 Gew.-% der Fettsubstanzen, bevorzugter 3 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 20 Gew.-%, am meisten bevorzugt 5 bis 15 Gew.-%.

Als Zinkoxid wird übliches für kosmetische oder pharmazeutische Formulierungen geeignetes Zinkoxid mit DAB-Qualität eingesetzt.

- 30 Die Menge des Zinkoxids in der Zusammensetzung beträgt 5 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 40 Gew.-%, bevorzugter 20 bis 30 Gew.-%, noch bevorzugter 26 bis 29 Gew.-%.

Ein Zinkoxidgehalt von 20 bis 30 Gew.-% ist besonders vorteilhaft, weil damit in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung bzw.

- 35 Formulierung eine besonders hautberuhigende Wirkung erzielt wird.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält weiterhin Schwefel, in der Form von elementarem Schwefel und/oder Schwefelverbindungen, in einer Menge von weniger als 4,5 Gew.-%, bezogen auf den enthaltenen Schwefel.

- 5 Der Ausdruck „enthält weniger als“ meint, dass die Zusammensetzung zwingend Schwefel enthält, der Schwefelgehalt also größer als 0 Gew.-% sein muß.

- Ein Schwefelgehalt von mehr als 4,5 Gew.-% kann wie oben erwähnt zum Auftreten von starken Hautirritationen, mithin zu einem Abbruch der
10 Therapie führen.

- Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält bevorzugt weniger als etwa 3 Gew.-%, bevorzugter weniger als etwa 2 Gew.-% Schwefel in der Form von elementarem Schwefel und/oder Schwefelverbindungen. In bestimmten Fällen beispielsweise in der homöopathischen Behandlung
15 kann der Schwefelgehalt auch bevorzugt unterhalb von 1 Gew.-% liegen.

Die genannten Schwefelgehalte beziehen sich bei den genannten Schwefelverbindungen auf den darin enthaltenen Schwefel.

- Als Schwefelquelle dienen in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung elementarer Schwefel und/oder eine oder mehrere
20 Schwefelverbindungen. Dabei kann es sich vorzugsweise um üblichen, für kosmetische oder pharmazeutische Formulierungen geeigneten elementaren Schwefel in verschiedenen Formen handeln, wie beispielsweise Netzschwefel, Schwefel vulkanischen Ursprungs, gemahlener S8-Schwefel, In-situ aus stöchiometrischen Mischungen aus
25 Sulfiden und Sulfiten, vornehmlich in Form der Natrium- und/oder Kaliumverbindungen, hergestellter Schwefel und kolloidaler Schwefel. Bevorzugt ist die Anwendung von kolloidalem Schwefel.

Als Schwefelverbindungen können organische und/oder anorganische Schwefelverbindungen verwendet werden.

- 30 Organische Schwefelverbindungen schließen beispielsweise schwefelhaltige Aminosäuren, wie Cystein, Cystin oder Methionin, Sulfaminosäuren, wie Taurin sowie schwefelhaltige Pflanzen und Extrakte daraus, wie Spargel oder Champignons, ein.

- Anorganische Schwefelverbindungen schließen beispielsweise
35 Sulfide oder Sulfit, vornehmlich in der Form der Natrium- oder

Kallumsalze, Schwefelmilch (Calciumpolysulfide, auch Kaliumpolysulfide) ein.

Es können auch Mischungen von elementarem Schwefel und Schwefelverbindungen verwendet werden.

5 Insbesondere bei der homöopathischen Anwendung können auch Lösungen von elementarem Schwefel oder Schwefelverbindungen zum Einsatz kommen.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält weiterhin Wasser. D.h., es handelt sich bei der erfindungsgemäßen Zusammensetzung um
10 eine Emulsionszusammensetzung. Bei dem eingesetzten Wasser handelt es sich um übliches, für die Herstellung kosmetischer oder pharmazeutischer Formulierungen verwendetes Wasser.

Der Wassergehalt der erfindungsgemäße Zusammensetzung liegt bevorzugt bei etwa 15 bis 85 Gew.-%, bevorzugter bei etwa 30 bis 70
15 Gew.-%, besonders bevorzugt bei etwa 40 bis 65 Gew.-%, noch bevorzugter 50 bis 60 Gew.-%.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält gegebenenfalls mindestens einen Emulgator. Dabei kann es sich um einen für kosmetische und pharmazeutische Emulsionsformulierungen üblichen
20 Emulgator handeln. Bevorzugt werden Emulgatoren auf pflanzlicher Basis verwendet. Ein Beispiel stellt Cetylstearylalkohol dar.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung sowie die daraus hergestellten Formulierungen liegen als Wasser-in-Öl-(W/O)-Emulsion oder als Öl-in-Wasser-(O/W)-Emulsion vor. Bevorzugt ist eine Öl-in-Wasser-(O/W)-
25 Emulsion.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung, die lediglich die oben beschriebenen Bestandteile, also mindestens eine Fettsubstanz, Zinkoxid, elementarer Schwefel und/oder Schwefelverbindungen, Wasser und gegebenenfalls mindestens einen Emulgator enthält, kann als solche
30 bereits als pharmazeutische oder kosmetische Formulierung zur äußerlichen Anwendung verwendet werden, oder sie kann weitere pharmazeutische oder kosmetische wirksame Bestandteile enthalten. Als weitere pharmazeutische bzw. kosmetische Wirkstoffe neben Zinkoxid und elementarem Schwefel bzw. Schwefelverbindungen kommen zum Beispiel
35 Vitamine, wie Vitamin E, Allantoin, und pflanzliche Extrakte in Betracht.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird zweckmäßig durch ein Verfahren hergestellt, bei dem die oben genannten Bestandteile zusammengegeben und bei Temperaturen von etwa 60 bis 200 °C emulgiert werden.

- 5 Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung als pharmazeutische oder kosmetische Formulierung zur äußerlichen Anwendung, insbesondere zur Behandlung von Akne, Psoriasis, Sonnenbrand, allergisch bedingten
10 Hautreizungen, atopischer Dermatitis, ekzematischen Erkrankungen aller Art, wie atopisches Ekzem oder endogenes Ekzem. Besonders geeignet ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung zur Behandlung von Ekzemen.

- Eine pharmazeutische bzw. kosmetische Wirkung wird dabei in den genannten Indikationsgebieten bereits mit der lediglich aus Fettsubstanz, Zinkoxid, elementarem Schwefel bzw. Schwefelverbindungen, Wasser und
15 gegebenenfalls Emulgator bestehenden Zusammensetzung erreicht. Der Zusatz weiterer pharmazeutisch oder kosmetisch wirksamer Bestandteile, wie beispielsweise Vitamine, Allantoin und/oder pflanzlichen Extrakte, kann jedoch zu einer weiteren Verbesserung der Wirkung in den genannten
20 Indikationen führen. Die weiteren pharmazeutisch oder kosmetisch wirksamen Bestandteile können in reiner oder in gelöster oder dispergierter Form der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Menge von beispielsweise etwa 0,01 bis 2 Gew.-% bezogen auf die
erfindungsgemäße Zusammensetzung zugemischt werden.

- Daneben kann die lediglich aus Fettsubstanz, Zinkoxid,
25 elementarem Schwefel bzw. Schwefelverbindungen, Wasser und gegebenenfalls Emulgator bestehende Zusammensetzung auch als Grundlage für pharmazeutische und/oder kosmetische Formulierungen anderer pharmazeutischer und/oder kosmetischer Wirkstoffe in anderen Indikationsgebieten dienen.

- 30 Die Erfindung betrifft somit weiterhin die erfindungsgemäße Zusammensetzung zur äußerlichen, kosmetischen und/oder pharmazeutischen Anwendung bei Menschen oder Tieren.

- Diese Zusammensetzungen liegen als Emulsionen, beispielsweise in der Form einer Creme, einer Lotion, einer dickflüssigen Lotion, eines Gel,
35 einer Milch, einer Paste etc. vor. Dem Fachmann ist bekannt, wie er die verschiedenen Emulsionstypen abhängig vom Herstellungsverfahren und

der Zusammensetzung herstellen kann. Besonders bevorzugt liegt die erfindungsgemäße Zusammensetzung in der Form einer Creme oder Paste vor.

- Die Zusammensetzung der Erfindung kann neben den eigentlichen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Wirkstoffen gegebenenfalls in solchen Formulierungen übliche Zusätze, wie organische Lösungsmittel, wie niedere Alkohole und Polyole, beispielsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin und Sorbit, Silicone, Verdickungsmittel, reizlindernde Mittel, Sonnenschutzfilter, Antischaummittel, Hydratisierungsmittel, Parfums, Konservierungsmittel, grenzflächenaktive Stoffe, Füllstoffe, Maskierungsmittel, anionische, kationische, nichtionische oder amphotere Polymere oder deren Gemische, Treibmittel, Mittel zum Ansäuern oder Alkalischemachen, Färbemittel, Pigmente oder Nanopigmente, wie Titanoxid (amorph oder kristallin in Form von Rutil und/oder Anatas), Oxide von Eisen, Zirkonium oder Cer, die beispielsweise als Lichtschutzmittel bekannt sind, Aluminiumoxid, und/oder Aluminiumstearat, Lösemittel, wie Alkohole, etc. enthalten.

- Bevorzugt enthält die Zusammensetzung jedoch nur die oben genannten wesentlichen Bestandteile, also Fettsubstanz, Zinkoxid, elementarer Schwefel bzw. Schwefelverbindungen, Wasser, gegebenenfalls Emulgator sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch oder kosmetisch wirksame Bestandteile.

PATENTANSPRÜCHE

1. Zusammensetzung, enthaltend:
- 3 bis 50 Gew.-% mindestens einer Fettsubstanz,
 - 5 - 5 bis 50 Gew.-% Zinkoxid,
 - Schwefel, in der Form von elementarem Schwefel und/oder Schwefelverbindungen, in einer Menge von weniger als 4,5 Gew.-%, bezogen auf den enthaltenen Schwefel,
 - Wasser,
 - 10 - gegebenenfalls mindestens einen Emulgator,
- wobei sich die Mengenangaben auf die Gesamtmenge der Zusammensetzung beziehen.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, die 3 bis 40 Gew.-%
15 mindestens einer Fettsubstanz und 10 bis 40 Gew.-% Zinkoxid enthält.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, die Schwefel, in der Form von elementarem Schwefel und/oder
20 Schwefelverbindungen in einer Menge von weniger als 3 Gew.-% , bezogen auf den enthaltenen Schwefel, enthält.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, die Schwefel, in der Form von elementarem Schwefel und/oder
25 Schwefelverbindungen in einer Menge von weniger als 2 Gew.-% , bezogen auf den enthaltenen Schwefel, enthält.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, die als Wasser-in-Öl-(W/O)-Emulsion oder als Öl-in-Wasser-(O/W)-Emulsion
30 vorliegt.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend mindestens einen weiteren pharmazeutischen und/oder kosmetischen Wirkstoff.
- 35

7. Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzung nach einem Ansprüche 1 bis 6, worin die Bestandteile bei Temperaturen von 60 bis 200 °C emulgiert werden.
- 5 8. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 als pharmazeutische oder kosmetische Formulierung zur äußerlichen Anwendung.
- 10 9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung von Akne, Psoriasis, Sonnenbrand, allergisch bedingten Hautreizungen, atopischer Dermatitis, ekzematischen Erkrankungen, wie atopisches Ekzem oder endogenes Ekzem.
- 15 10. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 als Grundlage zur Herstellung pharmazeutischer oder kosmetischer Formulierungen zur äußerlichen Anwendung.
- 20 11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur äußerlichen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Anwendung bei Menschen oder Tieren.
- 25 12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, die in der Form einer Creme, einer Lotion, einer dickflüssigen Lotion, eines Gel, einer Milch oder einer Paste vorliegt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/04658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/48 A61P17/00 A61P17/02 A61P17/06 A61P17/10
A61K9/06 A61K33/04 A61K33/30 A61K31/095

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 145 707 A (SHISEIDO CO LTD) 17 October 2001 (2001-10-17) examples 18A, 2B, 8B claims 1-7, 11, 18-21	1-12
X	EP 0 976 381 A (SHISEIDO CO LTD) 2 February 2000 (2000-02-02) example 20 claim 1 paragraphs '0001!', '0015!-'0021!', '0028!	1-8, 10-12
X	EP 0 281 812 A (MILOR SCIENT LTD) 14 September 1988 (1988-09-14) column 6, line 12-34 column 7, line 10-16	1-3, 5, 6, 8-12
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 July 2003

Date of mailing of the international search report

08/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hauss, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/04658

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HU 212 680 B (KREBSZ) 30 September 1996 (1996-09-30) claim 1 page 3, column 1, line 15-31 ---	1-12
A	DE 37 04 214 A (WACHTL HAIDE DR MED) 25 August 1988 (1988-08-25) cited in the application claim 1 ---	1-12
A	EP 0 135 058 A (BARTZ PETER) 27 March 1985 (1985-03-27) cited in the application claim ---	1-12
A	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WANG, GUOSHEN: "Antibacterial and antiinflammatory compositions for skin disease" retrieved from STN Database accession no. 131:327517 XP002249213 abstract & CN 1 150 022 A (PEOP. REP. CHINA) 21 May 1997 (1997-05-21) ---	1-12
A	US 5 036 050 A (AUDHYA TAPAN ET AL) 30 July 1991 (1991-07-30) column 4, line 13-18 -----	1-12

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP02/04658

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 8-9 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04658

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1145707	A	17-10-2001	JP 2000219607 A AU 2319400 A EP 1145707 A1 CN 1337873 T WO 0044341 A1 JP 2001270815 A	08-08-2000 18-08-2000 17-10-2001 27-02-2002 03-08-2000 02-10-2001
EP 0976381	A	02-02-2000	AU 742369 B2 AU 9096598 A EP 0976381 A1 US 6169114 B1 CN 1110298 B WO 9916411 A1 JP 11158025 A TW 448054 B	03-01-2002 23-04-1999 02-02-2000 02-01-2001 04-06-2003 08-04-1999 15-06-1999 01-08-2001
EP 0281812	A	14-09-1988	AU 609090 B2 AU 1193288 A EP 0281812 A1 NZ 223558 A	26-04-1991 25-08-1988 14-09-1988 26-04-1990
HU 212680	B	28-11-1995	HU 71242 A2	28-11-1995
DE 3704214	A	25-08-1988	DE 3704214 A1	25-08-1988
EP 0135058	A	27-03-1985	DE 3327375 A1 AT 49500 T EP 0135058 A1	14-02-1985 15-02-1990 27-03-1985
CN 1150022	A	21-05-1997	NONE	
US 5036050	A	30-07-1991	AU 624222 B2 AU 5021290 A BR 9004535 A CA 2025018 A1 EP 0378413 A2 JP 3503177 T NO 903956 A PT 92845 A WO 9007933 A1 ZA 9000193 A	04-06-1992 13-08-1990 30-07-1991 13-07-1990 18-07-1990 18-07-1991 02-11-1990 31-07-1990 26-07-1990 31-10-1990

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

PCT/EP 03/04658

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	HU 212 680 B (KREBSZ) 30. September 1996 (1996-09-30) Anspruch 1 Seite 3, Spalte 1, Zeile 15-31 ---	1-12
A	DE 37 04 214 A (WACHTL HAIDE DR MED) 25. August 1988 (1988-08-25) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ---	1-12
A	EP 0 135 058 A (BARTZ PETER) 27. März 1985 (1985-03-27) in der Anmeldung erwähnt Anspruch ---	1-12
A	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WANG, GUOSHEN: "Antibacterial and antiinflammatory compositions for skin disease" retrieved from STN Database accession no. 131:327517 XP002249213 Zusammenfassung & CN 1 150 022 A (PEOP. REP. CHINA) 21. Mai 1997 (1997-05-21) ---	1-12
A	US 5 036 050 A (AUDHYA TAPAN ET AL) 30. Juli 1991 (1991-07-30) Spalte 4, Zeile 13-18 -----	1-12

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04658

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 8-9 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

* Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04658

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1145707 A	17-10-2001	JP 2000219607 A AU 2319400 A EP 1145707 A1 CN 1337873 T WO 0044341 A1 JP 2001270815 A	08-08-2000 18-08-2000 17-10-2001 27-02-2002 03-08-2000 02-10-2001
EP 0976381 A	02-02-2000	AU 742369 B2 AU 9096598 A EP 0976381 A1 US 6169114 B1 CN 1110298 B WO 9916411 A1 JP 11158025 A TW 448054 B	03-01-2002 23-04-1999 02-02-2000 02-01-2001 04-06-2003 08-04-1999 15-06-1999 01-08-2001
EP 0281812 A	14-09-1988	AU 609090 B2 AU 1193288 A EP 0281812 A1 NZ 223558 A	26-04-1991 25-08-1988 14-09-1988 26-04-1990
HU 212680 B	28-11-1995	HU 71242 A2	28-11-1995
DE 3704214 A	25-08-1988	DE 3704214 A1	25-08-1988
EP 0135058 A	27-03-1985	DE 3327375 A1 AT 49500 T EP 0135058 A1	14-02-1985 15-02-1990 27-03-1985
CN 1150022 A	21-05-1997	KEINE	
US 5036050 A	30-07-1991	AU 624222 B2 AU 5021290 A BR 9004535 A CA 2025018 A1 EP 0378413 A2 JP 3503177 T NO 903956 A PT 92845 A WO 9007933 A1 ZA 9000193 A	04-06-1992 13-08-1990 30-07-1991 13-07-1990 18-07-1990 18-07-1991 02-11-1990 31-07-1990 26-07-1990 31-10-1990

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

THIS PAGE BLANK (USPTO)